FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N° 890

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Bernard, Jean-Pierre BROCHU

né le 10 Avril 1934 à Châteaurenaud (S. et L.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 19 octobre 1961

L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LES OTITES DE L'ENFANCE

SES ACCIDENTS MICROBIENS

(SURINFECTION PAR B. PYOCYANIQUE SURTOUT)

Président : Mr AUBRY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Bernard, Jean-Pierre BROCHU

né le 10 Avril 1934 à Châteaurenaud (S. et L.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

BIBLIOTHÈQUE THÈSES

Présentée et soutenue publiquement le : 19 octobre 1961

L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LES OTITES DE L'ENFANCE

SES ACCIDENTS MICROBIENS

(SURINFECTION PAR B. PYOCYANIQUE SURTOUT)

Président : Mr AUBRY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof[r] à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉNE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ALELINE (A.), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme,

A Monsieur le Professeur A U B R Y

Qui a bien voulu accepter la présidence de notre jury, et nous faire ainsi le grand honneur de s'intéresser à ce modeste travail;

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. B E R T I E R

Qui a bien voulu nous fournir le sujet de ce travail et nous prodiguer les conseils nécessaires à sa réalisation,

Avec nos sentiments de déférente gratitude.

A Monsieur le Docteur L E M O Y N E

Auprès de qui nous avons pu passer
une année pleine d'enseignement
et de précieux exemple.

A Monsieur le Docteur F L E U R Y

L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LES OTITES DE L'ENFANCE. SES ACCIDENTS MICROBIENS

(SURINFECTION PAR B. PYOCYANIQUE SURTOUT)

I N T R O D U C T I O N

La généralisation de l'antibiothérapie en pathologie infectieuse explique que certaines lois de son application aient dû être révisées. Il ne s'agit plus de frapper systématiquement et aveuglément, à l'aide de bactériostatiques à large éventail d'action, comme on a eu trop tendance à le faire, dans l'enthousiasme de l'avènement de la pénicilline. Chaque antibiotique est actuellement connu pour ses effets généraux et spécifiques, chaque germe pathogène doit être isolé, son antibiogramme établi au début de l'affection, puis en cours de traitement.

Ainsi devrait-on, au moins en théorie, éviter les échecs et les accidents d'une antibiothérapie correctement conduite :

les échecs : ils naissent d'une résistance, acquise ou présente d'emblée, d'un germe pathogène habituellement sensible à l'antibiotique choisi ;

les accidents : ils relèvent d'une modification de la flore pathogène responsable de l'infection causale, destruction des souches sensibles à l'antibiotique utilisé, mais champ libre laissé soit aux souches résistantes, soit à de nouvelles variétés, par exemple les levures.

Ainsi est née une pathologie nouvelle, relevant directement de l'antibiothérapie, et sur laquelle de très nombreux auteurs se sont activement occupés. Il s'agit en effet d'un problème d'importance vitale : conserver l'efficacité de l'antibiothérapie sans faire intervenir la

lourde rançon que serait la multiplication des accidents microbiens.

Ces problèmes se posent avec une particulière acuité en O.R.L. et chez l'enfant. Les otites du jeune âge, en effet, si elles sont laissées à leur évolution propre, risquent d'entraîner des complications immédiates et éloignées de la plus haute gravité. On a donc traité énergiquement, et efficacement les infections d'oreille du jeune enfant. Bien des propagations, des mastoïdites, des méningites même, ont été ainsi évitées ; des guérisons simples et rapides sont le plus souvent atteintes.

Pourtant, des complications microbiennes ont pu apparaître, qui commandent, dans l'antibiothérapie des otites de l'enfance, une vigilance accrue, des précautions particulières, rien ne devant être laissé au hasard, ni la détermination de la flore pathogène en cause, ni son comportement initial puis ultérieur vis-à-vis de l'antibiotique utilisé. Il ne suffit pas de se fier à l'évolution clinique, et bien des rechutes, des réchauffements, sont là pour nous indiquer qu'à elle seule, la clinique peut être trompeuse.

Les antibiotiques représentent une arme thérapeutique de précision : il faut donc savoir la manier comme telle si l'on veut en obtenir le maximum d'effet aux moindres risques.

Monsieur le Docteur G. BERTIER, qui a consacré un travail à l'antibiothérapie des otites infantiles et à leurs complications en fonction des modifications de la flore microbienne, a bien voulu attirer notre attention sur l'importance de cette question, et nous confier ses travaux comme base de nos propres recherches. Nous avons d'abord entrepris la lecture de la littérature récente consacrée à la question, ce qui nous a montré que les complications microbiennes de l'antibiothérapie en O.R.L. infantile ne connaissaient pas de frontières, et par conséquent ne pouvaient être attribuées ni à un produit donné, ni à des techniques particulières d'administration, ni même aux variations ré-

gionales de la flore microbienne responsable des otites. Cette flore offre un comportement mondial, des ripostes analogues, dans tous les pays, aux bactériostatiques qui lui sont opposés. Le problème en acquiert ainsi un surcroit d'intérêt. Dans quelques cas, certes, on trouve à la base des complications microbiennes de l'antibiotique une erreur d'administration, traitement trop tôt interrompu, doses insuffisantes, voies d'introduction mal adaptées. Mais sur ces erreurs, l'unanimité est faite, et elles sont loin d'être retrouvées avec constance dans les cas où pourtant l'antibiothérapie n'a pas donné les résultats que l'on était en droit d'attendre d'elle. Ce n'est donc pas uniquement une question de posologie.

Enfin, la question s'enrichit actuellement d'une notion nouvelle : celle, parmi les surinfections permises par l'antibiothérapie, sinon provoquées par elle, des infections à bacille pyocyanique, agent pathogène nullement fréquent dans les otites et leurs complications, et qui est de nos jours signalé dans maintes observations. Le b. pyocyanique, précisément, se montre très résistant envers les antibiotiques classiques, et il a fallu ces dernières années lui opposer des produits nouveaux, polymyxine B d'abord, soframycine, et tout récemment enfin, colimycine, pour que l'accident microbien puisse être jugulé.

Les complications de surinfection de l'antibiothérapie des otites de l'enfance d'une part, la nature pyocyanique de ces complications, d'autre part, tels seront les deux pôles de notre travail.

o

Sans faire de la question un historique complet, nous voudrions citer quelques dates, quelques noms, quelques faits, qui jalonnent l'évolution des idées sur le point qui nous occupe.

Rappelons d'abord pour mémoire, l'efficacité à 100 % des premiers sulfamides, en 1935, sur le gonocoque, puis la chute rapide du pourcentage des succès, au fur et à mesure que le germe contre-attaquait en acquiérant une résistance toujours plus forte, rencontrée d'emblée, les sujets étant bientôt infectés par des gonocoques sulfamido-résistants. Actuellement, on le sait, il faut revenir aux traitements locaux associés dans plus de la moitié des cas.

Cette histoire en 25 années du gonocoque et des sulfamides est celle de l'antibiothérapie moderne.

Cliniciens et bactériologistes sont aujourd'hui avertis ; et, dans l'ensemble, savent s'entourer de toutes les précautions nécessaires pour minimiser, ou éviter, échecs et complications.

Une observation canadienne de 1949 est significative : SAINT-MARTIN signale la guérison rapide d'une otite à pyocyanique par la streptomycine, succès qu'on ne saurait guère escompter en 1961.....

MAYOUX en 1951 suit des cas d'otites à pyocyaniques, et s'il ne leur attribue pas encore une étiologie antibiothérapique, il les considère comme un phénomène assez curieux pour être signalé.

JAWETEZ constate en 1952 l'efficacité de la polymyxine dans les infections à pseudomonas aeruginosa. L'année suivante, JANBON parle de méningites post-opératoires à b. pyocyanique et souligne l'efficacité de la polymyxine dans ces surinfections ; l'alerte est donnée sur les transformations de la flore microbienne "depuis l'avènement des antibiotiques" et ROMAGNY indique, en 1953 toujours, "les germes actuellement rencontrés dans les oto-antrites du nourrisson", question qui devait être reprise par un groupe d'auteurs américains dans une étude publiée en 1959 mais faisant état des fluctuations microbiennes entre 1950 et 1957. Cet aspect du problème a été également traité par J. LUSTIG à propos des sinusites latentes.

Ces dernières années, les travaux se multiplient, consacrés d'une part à l'évolution de la flore microbienne en O.R.L., d'autre part à la recrudescence des infections à b. pyocyanique et à leur antibio-résistance.

En 1954, MAYOUX et REBATTU soulignent les variations de la flore microbienne des otites, JONES, l'année suivante, apporte un cas de méningite à pyocyanique, d'origine otogène, et traitée avec succès par la polymyxine; MASPETIOL indique l'efficacité de la soframycine en O R L, en particulier sur le pyocyanique "qu'il n'est pas rare de rencontrer dans notre spécialité; de nombreuses souches ont été inhibées par la soframycine à des concentrations beaucoup plus faibles que par les autres antibiotiques : 8 à 9 microgrammes/cc". Pourtant, cet antibiotique ne semble pas avoir été largement utilisé.

BOUDIN,en 1955, cite des cas de méningites d'inoculation à b. pyocyanique, DE LAVERGNE les traite par la polymyxine B, BEERENS associe polymyxine et sulfathiazol par voie intra-rachidienne dans le traitement d'une méningite à pyocyanique rebelles aux autres antibiotiques fungiques. DOUHA dénonce la fréquence des infections à b. pyocyanique dans l'enfance, et à propos de onze cas, souligne la responsabilité des antibiotiques. BOURSE consacre sa thèse au bacille pyocyanique et à son comportement vis-à-vis des divers antibiotiques : la polymyxine B apparaissant la plus bactériostatique, et la moins apte à l'apparition de résistance. SOLTSEV, en 1959, étudie les complications intra-crâniennes otogènes au cours de l'antibiothérapie des affections de l'enfance ; POULEN décrit les formes inhabituelles des mastoïdites sous l'effet d'antibiotiques mal efficaces, et CAUSSE parle du nouvel aspect de l'O R L depuis l'avènement des antibiotiques. GAILLARD montre la valeur de la colimycine dans les infections pyocyaniques de l'enfance ; MIKHAILOVSKII, en 1959 toujours, parle des aspects négatifs de l'antibiothérapie en O R L. Diverses observations récentes montrent la montée du péril pyocyanique dans les surinfections O R L, soit post-opératoires, soit post-antibiothérapiques. Cas de LEMOYNE et FLEURY sur les otites chroniques à b. pyocyanique, cas de méningite de cette nature bactériologique, traitée par GRAHL MADSEN par la polymyxine B, cas de BERTOYE qui utilise les bactériophages, cas d'oto-mastoïdite rapporté par PIAGET en 1960 ; enfin, outre la conférence de G. BERTIER sur les complications méningées des otites infantiles traitées par antibiothérapie, en

fonction des modifications actuelles de la flore microbienne, l'exposé de M. PUISSANT sur les accidents des antibiotiques, nous citerons encore de BOURDIAL et RICHARD, un travail consacré à la périchondrite auriculaire à pyocyanique, traitée par la colimycine, et en 1961 l'article de M. PORTMANN consacré au danger de l'infection à pyocyanique dans la chirurgie stapédienne, à propos de quatre observations personnelles : la conclusion est qu'entre l'évolution clinique apparente et l'infection pyocyanique, le parallélisme n'est pas constant, et que des surdités post-opératoires attribuées à une fragilité labyrinthique ne sont parfois en réalité que des surdités infectieuses latentes. Il y a donc unanimité sur le danger représenté au cours de l'antibiothérapie, par les infections à pyocyanique, et sur la résistance de celles-ci aux antibiotiques fungiques classiques.

- I I -

LES BASES ACTUELLES DE L'ANTIBIOTHERAPIE DES OTITES DE L'ENFANCE

Il est impossible, et d'ailleurs peu souhaitable, de codifier de manière absolue l'emploi des antibiotiques dans les otites de l'enfance : l'antibiothérapie a précisément comme première valeur de s'adapter avec souplesse à chaque cas particulier. Pourtant, quelques principes généraux, tirés de l'observation clinique et de l'expérimentation, permettent d'exiger :

- la prescription d'emblée, de doses suffisantes ; des doses timides laissent la flore microbienne proliférer, tout en lui conférant une résistance qui bientôt rendra tout traitement inopérant ;

- la poursuite du traitement assez longtemps, au minimum six à sept jours, même si les signes cliniques régressent totalement, mais souvent la durée est beaucoup plus prolongée.

Dans un récent exposé, G. BERTIER, prenant comme type de description l'antibiothérapie de l'otite moyenne infectieuse aiguë chez l'enfant, envisageait deux éventualités :

Le traitement est entrepris en dehors de tout renseignement bactériologique, le germe responsable est donc inconnu. Qu'il s'agisse d'une otite aiguë que l'on cherche à faire avorter, ou d'une otite perforée spontanément ou paracentésée, avec des risques de complications

en l'absence d'antibiogramme on s'adressera aux antibiotiques à large spectre d'action :

la pénicilline, aux doses minima de 1.000.000 U. par jour par voie intra-musculaire, quelque soit l'âge de l'enfant et même s'il s'agit d'un nourrisson ; en cas de besoin, des doses massives, allant jusqu'à 4 ou même 10 millions d'U. par jour, seront utilisées mais en perfusion intra-veineuse.

On pourra ou non associer pénicilline et streptomycine, panto thénique, qui agit sur les germes Gram négatif, alors que la pénicilline inhibe surtout la croissance des germes Gram positif. Suivant l'âge de l'enfant, les doses de streptomycine varieront entre 0 g 20 et 0 g 50 par jour.

La tétracycline agit à la fois sur les Gram-négatif et les Gram-positif, et possède un spectre d'action analogue à celui de l'auréomycine, sans avoir les inconvénients de celle-ci. De plus, son action est rapide ce qui est important dans l'indication qui nous occupe. La dose usuelle sera de 30 mmg/kg et par jour, par voie buccale, plus rarement par voie intra-musculaire.

l'érythromycine, surtout active sur les germes Gram-positif et en particulier sur les couches pénicillino-résistantes se prescrit également à la dose de 30 mmg/kg par jour ;

la terramycine dont le spectre d'action est analogue à celui de la tétracycline, l'auréomycine, se prescrit à la dose moyenne de 30 à 50 mmg/kg par jour, la voie intra-veineuse étant réservée au traitement des complications ;

la spiramycine, efficace sur les germes à Gram-positif, est d'action un peu lente, mais de toxicité nulle, est très bien tolérée ; la dose

habituelle chez l'enfant est de 50 mmg/jour, dose que l'on peut en cas de besoin élevée sans inconvénient jusqu'à 100 mg.

l'auréomycine, très mal tolérée, n'est plus utilisée que dans les grandes complications des otites, méningites surtout, en perfusion intra-veineuse, ne dépassant jamais une durée de 48 heures ;

la chloromycétine, très active, diffuse largement, en particulier dans le L.C.R. Mais les accidents sanguins qu'elle est susceptible de déclencher avec une certaine fréquence chez l'enfant, en font limiter les indications :

- aux méningites
- aux otites graves, en particulier chez le nourrisson et lorsque l'antibiogramme montre une résistance microbienne aux autres antibiotiques. Les doses seront alors de 50 à 100 mg/kg/jour, par voie orale ou éventuellement intra-musculaire.

Actuellement, on a tendance à remplacer la chloromycétine par la colimycine, que nous verrons plus loin.

o

Deuxième éventualité, l'antibiogramme a pu être effectué avant la mise en œuvre du traitement ;

le germe causal a été isolé sur du pus prélevé à la pipette stérile, in situ, tout de suite après la paracentèse ; il a été identifié, et sa résistance aux différents antibiotiques a été étudiée, montrant quels étaient les antibiotiques les plus efficaces in vitro. Renseignements hautement précieux, mais dont il faut connaître les limites, car l'action antibiotique constatée in vitro n'est pas nécessairement superposable à celle qui sera obtenue in vivo. De plus, la résistance

du germe prélevé dans le pus est plus élevé que ce même micro-organisme vivant dans les lésions, dans le sang en cas de septicémie. C'est pourquoi, en règle générale, et quelque soit l'antibiogramme - surtout s'il s'agit de germes Gram-positif, on fera systématiquement dans les cas graves des doses massives de pénicilline, en perfusion intra-veineuse si besoin. Le prélèvement et l'étude bactériologique du pus sont devenus dans les otites - comme dans les autres infections d'ailleurs - un geste obligatoire, étant donné les modifications de la flore microbienne pathogène - donc des armes efficaces contre elle.

le pneumocoque, jadis très fréquent, devient rare ; il est généralement sensible à la pénicilline, à l'érythromycine et la spiramycine (ou rovamycine) ;

le streptocoque reste fréquent, sensible à la pénicilline, à l'érythromycine ;

le staphylocoque pathogène, après avoir cédé du terrain, revient en force, et d'autant plus redoutable qu'il se montre résistant à la plupart des antibiotiques usuels.

On assiste, par ailleurs, à l'apparition en O.R.L. de germes pathogènes inaccoutumés à cette sphère ; pyocyanique, auquel nous consacrerons ultérieurement de plus longs développements, germes intestinaux, coli, enfin, mycoses, très nettement en rapport avec l'antibiothérapie antérieurement pratiquée. Or ces nouveaux venus se montrent très résistants, et nécessitent le recours à d'autres antibiotiques non encore utilisés.

Contre le staphylocoque pathogène, on fera agir :

la novobiocine ou cathomycine, à administrer par voie buccale à la dose de 30 à 50 mg/kg/jour ;

la kanamycine, active mais toxique pour l'appareil cochléo-vestibulaire, pour le rein (nécessité d'une surveillance constante des fonctions rénales et de la recherche quotidienne de l'albumine, avec examens renouvelés du culot urinaire).

La kanamycine sera donc réservée aux malades hospitalisés ; on la donnera sous forme d'injections intra-musculaires profonde, à une posologie étudiée. Schématiquement, pour un enfant pesant 10 kg. , on fera :

- pendant 48 heures, 20 mg/kg, soit 200 mg. par jour,

- puis la dose sera ramenée au tiers, 70 mg. par jour pendant cinq à six jours, le traitement ne devant pas excéder 8-10 jours.

la flabelline enfin, en injections intra-musculaires ou en perfusion intra-veineuse, 100 mg/kg/jour, en quatre injections est efficace sur le staphylocoque.

Contre le pyocyanique vu de plus en plus fréquemment, nous disposons, nous y reviendrons, de la polymyxine, de la colimycine, qui ont transformé le pronostic des otites à b. pyocyanique et à leurs complications méningées.

Ces nouveaux antibiotiques sont également actifs sur les germes intestinaux protéus, entérocoque, coli pathogène, 55 B5, 111 B4 etc., dont la découverte dans l'examen bactériologique peut également commander l'emploi du chloramphénicol, avec la surveillance hématologique qui s'impose.

Si enfin l'on trouve des levures, la mycostatine (parfois administrée préventivement en même temps que les antibiotiques susceptibles de favoriser les mycoses) en dragées de 500 000 U. à la dose de deux à six dragées par jour également réparties dans le nycthémère, et associées

aux instillations locales de suspension ou de solution de ce même produit, va devenir d'indication impérieuse.

o

Lorsque les complications atteignent le degré extrême de méningites otogènes, l'antibiothérapie encore sera menée avec précision et vigueur, car la vie de l'enfant est en péril. On a pratiquement abandonné les sulfamides, 1162 F compris.

Le traitement consiste localement à des injections intra-rachidiennes de streptomycine, à la dose de 10 à 25 mg., associée à l'hydrocortisone aux mêmes doses.

Le traitement général comprend :

. le chloramphénicol, dont la grande diffusion dans le L.C.R. assure la grande valeur, à la dose de 50-100 mg/kg. par voie soit buccale, soit parentérale ;

. les polysulfamides, de préférence les tétrasulfamides, à la dose quotidienne de 20 cg/kg ;

. la pénicilline, qui pourra être associée au traitement à doses très fortes, ou l'auréomycine en perfusion intra-veineuse mais dont la durée ne peut excéder 48 heures.

Naturellement, la nature bactériologique de la méningite otogène orientera l'antibiothérapie, et donnera une indication pronostique sur la maladie :

c'est ainsi que les méningites à méningocoques sont généralement de pronostic favorable ; aussi les traite-t-on souvent exclusivement par les sulfamides, avec chloramphénicol associé ;

les méningites à pneumocoques, de pronostic très défavo-

rable, nécessitent d'emblée un traitement complet, du type décrit précédemment ; certains auteurs associent à l'antibiothérapie, la corticothérapie par voie générale ;

même traitement pour les méningites à b. de Pfeiffer ;

l'extrême gravité des méningites à germes intestinaux, des méningites à pyocyaniques, autorise tous les traitements, auxquels s'ajoute depuis peu l'injection intra-rachidienne de polymyxine à la dose de 2 à 5 mg. par jour.

o

On assiste donc à un remaniement de la flore microbienne pathogène en O.R.L., les Gram-positif classique perdant du terrain en faveur des colis, des pyocyaniques ; le staphylocoque persiste, mais toujours plus résistant. Cette "petite révolution bactériologique" en particulier dans le domaine des otites de l'enfance (G. BERTIER) justifie la poursuite des recherches vers de nouveaux antibiotiques qui, par leur apparition récente dans le monde microbien, y exercent des effets que les anciens fungiques se voyaient refuser du fait de l'accoutumance, de la résistance. Cathomycine, flabelline, colimycine et la presque classique déjà polymyxine, demeurent les espoirs actuels ; mais comme les autres préparations, ces xxxx antibiotiques se doivent d'obéir aux lois de :

précocité d'administration, emploi de doses d'emblée efficace, doses ensuite dégressives, étalées en un traitement suffisamment prolongé, au moins une dizaine de jours au total. Ce sont les posologies trop timides au début, les traitements trop brefs, qui sont responsables des échecs, des reprises, des complications.

- I I I -

L E S A C C I D E N T S M I C R O B I E N S D E L ' A N T I B I O T H E R A P I E

---

a - Généralités

Toute thérapeutique active risque de comporter des accidents, soit que le pouvoir d'efficacité dépasse le but, et ce sont des manifestations toxiques ;
soit que l'organisme réponde de façon excessive à l'action curative : et ce sont les phénomènes allergiques ;
soit enfin, dans le cas de l'ántibiothérapie qui nous occupe, des accidents microbiens, qui peuvent être dûs à la lyse microbienne trop rapide, d'où accidents toxiniques (la chloromycétine responsable de cette virulence accrue dans les fièvres éberthiennes, avec perforations intestinale, en est le plus pur exemple ; ou enfin, à des remaniements de la population microbienne présente, et rupture d'équilibre de leur composition. Les éléments bactériens normaux, non seulement saprophytes, mais utiles, disparaissent sous l'effet des antibiotiques ; de même les souches pathogènes sensibles régressent. Et c'est alors le champ libre à des germes pathogènes nouveaux jusque là maintenus en tutelle par les autres souches et aussi aux microbes virulents résistants. L'organisme, peut-être débarassé des agents responsables de l'affection pour laquelle le traitement était mis en œuvre, se voit la proie d'une surinfection d'autant plus redoutable :

- qu'elle survient sur un terrain déjà débilité, et dont les défenses organiques sont amoindries ;

- qu'elle se développe librement, sans la contrainte des populations microbiennes normales, saprophytes et utiles ;

- qu'elle est, par définition même, d'emblée résistante aux antibiotiques utilisés jusque là et dont l'emploi a justement permis son apparition.

Sur le plan clinique, les accidents microbiens de l'antibiothérapie vont prendre diverses formes. Lorsque les antibiotiques ont été administrés par voie buccale, la rupture d'équilibre entre les flores normales de l'organisme (M. PUISSANT) vont donner lieu :

- à des troubles digestifs bénins, d'observation courante, encore que correspondant, selon les explorations gastroscopiques réalisées, à de fréquentes ulcérations superficielles de la muqueuse gastrique ; ces troubles, qui survivent de plusieurs semaines à l'arrêt du traitement, seront évités par l'administration simultanée des antibiotiques, de vitamine B et de ferments lactiques, traitement qui vaut également pour les troubles réalisés, mais auquel on adjoindra les pansements gastriques ;

- à l'extrême, les syndromes cholériformes, souvent mortels, qui s'observeront chez l'enfant, dans les suites opéfatoires, après emploi des tétracyclines et du chloramphénicol ; on connaît ces états de deshydratation et de collapsus cardiovasculaire, avec oligurie, hyperazotémie, acidose, hypochlorémie, hypokaliémie, les selles contenant d'abondantes colonies de staphylocoque pathogène ; les lésions anatomopathologiques sont celles d'une entéro-colite pseudo-membraneuse.
  A noter avec M. COMTE que l'atteinte de l'état général et le syndrome biologique, comme au cours des toxicoses, ne sont pas nécessairement parallèles à l'importance de la diarrhée.
  Le traitement consiste à supprimer les tétracyclines responsables à leur substituer l'érythromycine ;

- aux mycoses de surinfection, d'abord troubles bucco-pharyngés, vulvo-vaginaux, mais possibilité aussi de septicémie gravissime par les métastases viscérales qu'elle permet ; on administrera la mycostatine conjointement avec les antibiotiques, à titre préventif, et après leur cessation, à titre curatif.

o

b - Infections à b. pyocyanique, complication des antibiotiques

C'est là un aspect nouveau, récent, des accidents microbiens de l'antibiothérapie, et qui est particulièrement observé en O.R.L. et chez l'enfant.

1 - Bactériologie Le bacille pyocyanique, découvert en 1882 par GESSARD, a un pouvoir chromogène dû à deux pigments : la pyocyanine, la fluorescéine. C'est ce pouvoir chromogène qui donne aux suppurations, au contact de l'air, une coloration bleue ("pus bleu"). Dans les otites, on trouve le germe non pas pur, mais en association microbienne. Le pyocyanique est très répandu, et n'est pas un germe pathogène au sens habituel du terme, mais un germe "opportuniste" (LEMOYNE).
Ce n'est qu'à la suite de circonstances diverses qu'il devient capable de déclencher des infections. Parmi ces circonstances, on trouve une intervention chirurgicale (avec les risques de surinfection qu'elle implique parfois, avec l'intensification de l'antibiothérapie sous le couvert de laquelle elle est pratiquée), et, surtout, l'antibiothérapie médicale. La transformation de la flore microbienne sous l'action du traitement bactériostatique peut en effet aboutir à l'apparition d'une infection pyocyanique qui en même temps perd, pour les raisons citées plus haut :

- fragilité du terrain pathologique,

- diminution des défenses organiques,

- champ libre à la prolifération microbienne nouvelle,

- résistance d'emblée aux antibiotiques antérieurement donnés, son habituel caractère de bénignité, et connaît alors une évolution grave, parfois redoutable même.

Le B. Pyocyanique ou aeruginosa (MIGULA) est très proche d'une trentaine d'autres espèces de pseudomonadaceae, dont quelques unes seulement sont pathogènes pour l'animal et les plantes Seul Ps. aeruginosa paraît pathogène pour la race humaine. Or il est très répandu dans la nature, sol, poussières de l'air, eau, égout en particulier, où il provient des déjections humaines. On l'isole fréquemment dans l'atmosphère des services hospitaliers, en particulier dans les crèches ; il peut contaminer les banques de sang. A l'état de saprophyte, on le trouve au niveau de la peau, des muqueuses, des cavités digestives, rarement dans les selles. C'est un bâtonnet mobile, pourvu d'un unique cil polaire, sans spore ni capsule, prenant les colorants habituels, sauf le Gram. Il est de culture facile, sur tous les milieux usuels, à 30 - 37° C en pH 5,6 à 8, surtout aérobie, il se développe aussi en anaérobiose.
L'équipement enzymatique du b. pyocyanique comprend deux diastases :
une pyocyanolysine, active sur les globules rouges de mammifère (lapin) ;
une pyocyanase, à la double activité fibrinolytique et surtout antibiotique.

Cette activité antibiotique du germe s'éxerce sur une multitude de micro-organismes, B. anthracis, corynebactéries, Cocci gram-positif, Neisseria, sur le proteus, le Es. coli, Brucella, et même Clostridium et Myc. tuberculosis.

Mais à côté de cette propriété qui n'a d'ailleurs pas connu d'utilisation, le b. pyocyanique produit en culture en plus des substances antibiotiques, des substances à action inhibitrice sur les antibiotiques les plus communément employées :

en particulier, une streptomycinase, dont l'action anti-streptomycine a été assimilée à une fonction enzymatique (ARQUIE et SUREAU), puis a été considérée comme une activité inhibitrice non spécifique, et BERGMAN l'a constatée sur la néomycine. Ce qui fait prévoir la grande résistance in vivo du b. pyocyanique aux antibiotiques usuels.

Le pouvoir pathogène du germe n'avait jusqu'ici été considéré que comme peu important, la virulence, faible. Depuis l'ère des antibiotiques à large spectre, auxquels le b. pyocyanique s'est rapidement révélé inaccessible, aux concentrations réalisables en clinique tout au moins, les infections pyocyaniques se sont multipliées et aggravées.

2 - Clinique Ps. aeruginosa ou B. pyocyanique est responsable de deux grandes catégories d'infections :

les infections superficielles, cutanées, brûlures, plaies, qu'elles soient post-traumatiques ou post-opératoires ; le bacille se développe avec prédilection dans les tissus mal vascularisés, mortifiés, sphacélés. Dans cette catégorie se placent les infections otitiques externes et moyennes à B. pyocyanique, de plus en plus fréquentes chez l'enfant ces dernières années ; si le pronostic vital n'est pas compromis, du moins cette infection entraîne une chronicité, un retard de cicatrisation regrettables. Enfin des complications graves, méningées sont toujours possibles. Ces infections superficielles restent cependant au début bénignes, puisqu'accessibles aux antiseptiques et aux antibiotiques en applications locales.

Les infections profondes ou généralisées, inaccessibles aux antiseptiques, favorisées par l'insuffisance des défenses organiques, chez l'adulte débilité, chez l'enfant, plus que par la virulence du germe plus opportuniste que pathogène, nous l'avons dit. Dans cette catégorie, on trouve les infections des cavités closes, pleurales, péritonéales, urinaires, les septicémies à pyocyanique, possibles chez l'enfant, et le plus souvent mortelles (DEBRE); enfin les méningites à b. pyocyanique, cause la plus fréquente de mortalité par ce germe, méningites secondaires à une infection localisée, otogènes, ou à un traumatisme rachidien, intervention neuro-chirurgicale, rachicenthèse pour anesthésie, ponction exploratrice, injection médicamenteuse.

M. PORTMANN a rapporté tout récemment quatre cas de surinfection pyocyanique post-opératoire avec surdité infectieuse de perception.

Le cas de LEMOYNE et FLEURY concerne une otorrhée intermittente rebelle et non fétide, avec échec de toutes les tentatives pour y mettre un terme :
échec des tentatives chirurgicales, mastoïdectomie, évidement partiel, révision de la cavité ;
échecs des traitements médicaux multiples :
antibiotiques locaux et généraux, radiothérapie du cavum et des trompes, cortancyl par voie buccale.

Les examens du pus d'oreille devaient montrer en culture aérobie, des bacilles Gram négatif polymorphes, et permettre l'identification du germe :

bacille pyocyanique, pour lequel l'antibiogramme a été :

polymyxine	souche de sensibilité limite	
pénicilline	-	résistante
streptomycine	-	-
terramycine	-	-
tétracycline	-	-
chloramphénicol	-	-
auréomycine	-	-
érythromycine	-	-
carbomycine	-	-
spiramycine	-	-
bacitracine	-	-
néomycine	-	-

Ainsi, antibiorésistance pratiquement généralisée sauf vis-à-vis de la polymyxine, qui utilisée ici assura un résultat longtemps attendu.

Le cas de PIAGET concerne une oto-mastoïdite à pyocyanique, à début d'abord insidieux, puis à extension rapide surtout après la première reprise ; puis on devait assister à une extension locale rapide, progressive, à allure phagédénique presque maligne ; enfin, à une extension à distance, ostéomyélite probablement hématogène, confirmée par les radiographies. Malgré l'évidement large, la suppuration ne tarissait pas. Finalement, un examen et une culture du pus de la plaie mastoïdienne permirent d'identifier en culture pure du bacille pyocyanique ; celui-ci fut ensuite toujours retrouvé à l'état isolé. L'antibiogramme le révéla sensible à la polymyxune et au chloramphénicol. Le traitement est immédiatement entrepris polymyxine locale et générale, en injections, à la dose de 3.000.000 U. par jour pendant deux jours ; puis, craignant des complications rénales, on passe à la colimycine à la dose de 3.000.000 U.

par jour en trois fois, en continuant la polymyxine locale. L'amélioration est franche et rapide, en dix jours les fusées, le pus ont disparu, la plaie, sèche, a un bon aspect et se ferme progressivement. Parallèlement, une plaie frontale, à staphylocoque pur, évolue plus lentement ; elle est traitée par le chloramphénicol par voie buccale. Le véritable germe causal le pyocyanique n'a donc été identifié que très tardivement, sept mois après le début ; la culture du pus d'abord prélevé dans le conduit externe donna une association microbienne, pour laquelle on utilisa la streptomycine, 1 g par jour, et la pénicilline, 3 puis 5 millions d'U. par jour, avec des résultats généraux mais non locaux. Ce n'est qu'après l'évidement - et après cette antibiothérapie massive - qu'apparut une culture pure de pyocyanique ; les traitements locaux, permanganate, acide borique, l'antibiothérapie générale, évaient échoué ; mais à partir du moment où le germe pathogène fut identifié, et le traitement conduit en connaissance de cause ; polymyxine locale et générale à fortes doses, puis colimycine à dose massive, on obtint "des résultats presque immédiats et surprenants".

Citons enfin les onze cas d'infections à pyocyanique observés par H. DOUHA, de Liège, chez l'enfant, secondairement à l'antibiothérapie. L'auteur conclut que ses observations montrent le rôle des antibiotiques dans le déclenchement des infections à pyocyanique, avec disparition quasi-totale des germes réputés pathogènes, ce qui permet à Ps. aerogineus d'acquérir un pouvoir infectieux grave qui lui était jusqu'à présent dénié. Sur 60 souches de pyocyanique, les résistances ont été :

streptomycine	49	souches
auréomycine	54	-
chloromycétine	54	-
terramycine	56	-
pénicilline	60	-

Le travail de DOUHA, qui date de 1956, indique des essais peu nombreux d'ailleurs, avec la polymyxine B. antibiotique "qui semble, beaucoup plus actif", alors que les autres antibiotiques donnent des résultats trop inconstants.

Nous arrêterons ici les exemples d'infections otitiques et otogènes à b. pyocyanique chez l'enfant, car ils sont nombreux et offrent bien des analogies. Nous voudrions maintenant surtout insister sur la thérapeutique de ces surinfections pyocyaniques post-antibiothérapiques.

3 - Thérapeutique MASPETIOL avait mentionné parmi les indications de la soframycine, les infections O.R.L. à pyocyanique, mais il ne semble pas que cet emploi ait été largement diffusé.

BERTOYE et COURTIEU, très récemment, ont expérimenté une nouvelle thérapeutique justifiée par la résistance et l'augmentation des infections à pyocyaniques, méningées, otitiques, ou même bronchiques ; c'est l'utilisation des bactériophages adaptés par sélection. Leurs résultats ont été particulièrement intéressants dans deux cas d'infections auriculaires traitées par le bactériophage en application locale, sans association d'antibiotiques ; ils ont ainsi obtenu la disparition rapide du germe pathogène causal, et une cicatrisation correcte des tympans.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle de cette récente indication des bactériophages, par contre la polymyxine et la colimycine nous sont plus familières.

polymyxine : c'est un antibiotique découvert en 1947 et qui provient de cultures de bacille sporogène isolé soit du sol, et c'est alors bacillus polymyxa, découvert par les Américains

soit de l'air : et c'est alors bacillus aeroporus, découvert par les Britanniques trois semaines après la découverte américaine. Selon leur composition en acides aminés, on distingue les polymyxines A, B, C, D, et E. On utilise surtout la polymyxine Betansla ou B, parce que la plus active et la moins toxique. On l'administre sous forme de sulfate.

Son action est voisine de celle de la streptomycine, et elle agit surtout sur les bacilles Gram-négatif. Mais sa toxicité est de 15 à 30 fois plus forte que celle de la streptomycine. On ne l'en utilise pas moins dans les infections à pyocyanique puisque c'est de loin l'antibiotique le plus efficace sur ce micro-organisme si résistant à la plupart des fungiques.

A dose minima, il est bactériostatique, mais devient bactéricide à une concentration deux ou trois fois plus forte.

La polymyxine, si elle est ingérée par voie buccale, ne franchit pas la barrière intestinale. Par conséquent seule est utilisable la voie parentérale, à la dose moyenne de 2 mg par kg de poids du corps et par jour. On dispose de quatre formes d'administration :

- par voie buccale, mais dont il faut exclure l'emploi ;

- les applications locales, très importantes en O.R.L., et utilisables pour les cavités auriculaires, sinusiennes, pour les plaies. Nous disposons de flacons de 50 mg contenant 500.000 U. de sulfate de polymyxine B, et auxquels sont jointes des ampoules de solvant, 20 cc d'eau distillée. On peut ainsi obtenir des concentrations variables de 0,1 à 1 pour 100. Certains auteurs y ont associé ; la terramycine, ou encore (J. BIHARI, 1957) la néomycine :

  néomycine 0,5 p. 100
  hydrocortisone 0,5 p. 100
  polymyxine 10.000 U. par ml.

- en instillations locales, à raison de trois gouttes trois fois par jour ;

- enfin, la voie intra-musculaire à la dose de 2 à 2,5 mg par kg de poids du corps, sans jamais dépasser 200 mg par jour chez l'adulte ; on réalise la préparation extemporanément : on dispose d'un flacon de 50 mg de poudre sèche stérile de sulfate de polymyxine B que l'on dilue avec 1 cm^3 d'une solution de procaïne 0,5 pour 100 et du sérum salé isotonique : on fait trois injections quotidiennes à huit heures d'intervalle. Cependant le caractère néphrotoxique de la polymyxine réclame certaines précautions indispensables : malade hospitalisé afin que la surveillance en soit totale ; intégrité rénale constatée avant de commencer le traitement, puis confirmée en cours de cure. Dans les urines, on recherchera chaque jour l'albumine, et deux fois par semaine, on fera un examen de culot urinaire, et une détermination de l'azotémie.
  la voie intra-rachidienne enfin, est indispensable en cas de méningite à pyocyanique. On dissoud la poudre stérile dans la soluté salé isotonique, afin d'obtenir une concentration de 0,5 mg/ml sans procaïne. Le maximum par jour à injecter est de 10 mg en une seule injection chez l'adulte, de 2 mg chez le nourrisson. Le traitement est à poursuivre pendant deux semaines après que les cultures liquidiennes se soient montrées négatives. La moyenne est de 10 à 15 injections au total.

La résistance du bacille pyocyanique vis-à-vis des antibiotiques usuels, sa sensibilité vis-à-vis de la polymyxine, sont exprimés par les tableaux suivants, pages 27 et 28.

Colimycine Cet antibiotique a été isolé au Japon en 1950 par YASUO KOYAMA des filtrats de culture du bacillus colistinus, micro-organisme d'origine tellurique. Il est donc voisin du

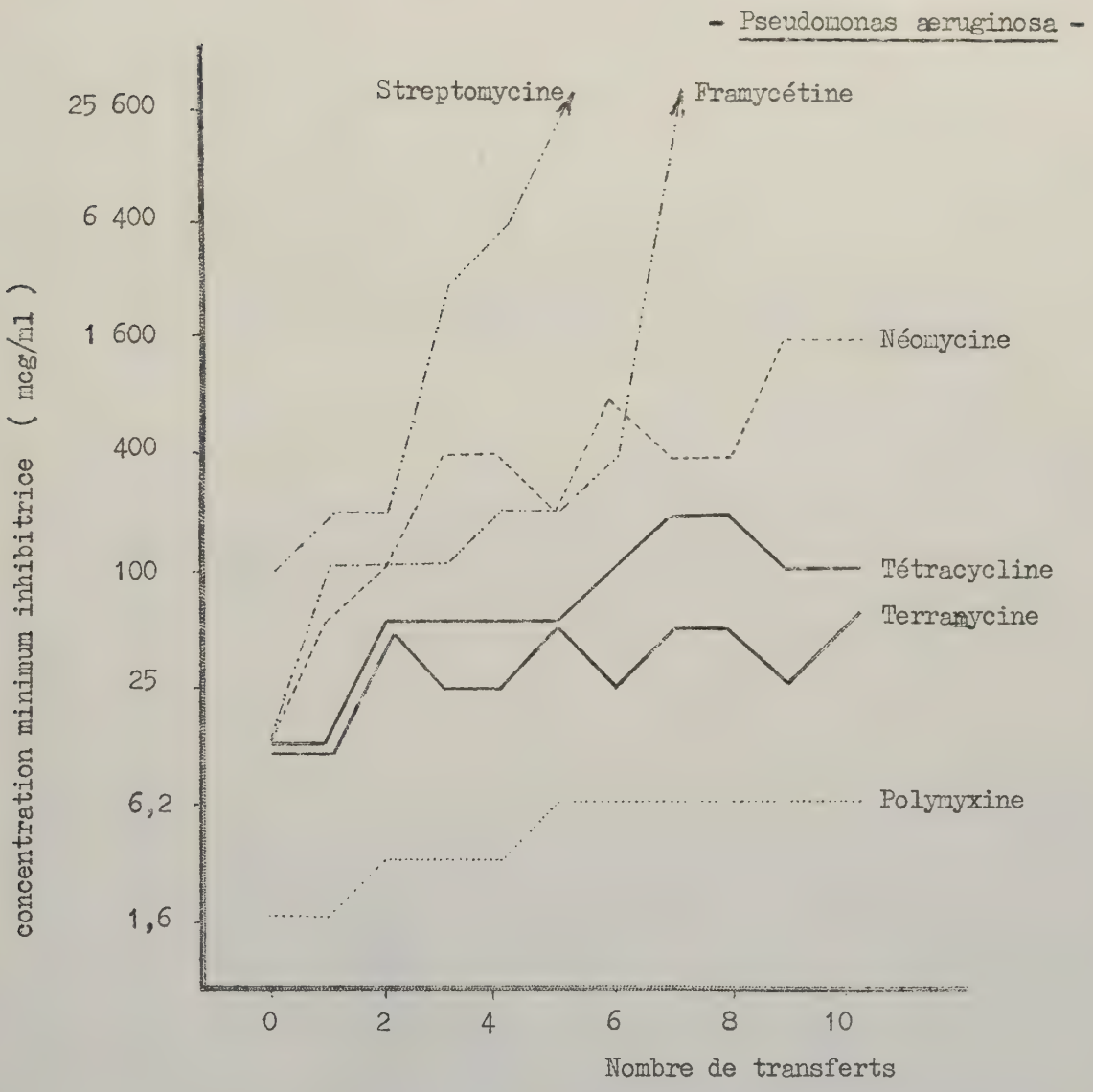
bacillus polymyxa, qui est à l'origine de la polymyxine, ce qui explique que ces deux antibiotiques soient également actifs vis-à-vis du bacille pyocyanique pathogène.
C'est un antibiotique de la famille polypeptidique produit par les bactéries, dont la vaste famille comprend :
la thyrothricine, la bacitracine, la polymyxine ;
les autres antibiotiques, en effet, sont produits par des champignons.

En pratique, la colimycine est présentée sous deux formes principales :
le sulfate de colimycine, pour l'administration par voie buccale ; mais son élimination par l'intestin est presque complète et son action est alors négligeable ;
le méthane sulfate de colimycine, qui a une double utilisation : par administration parentérale, la concentration sanguine reste à son maximum pendant six à sept heures ; l'élimination est totale au bout de 9 à 12 heures ;

par administration locale, en aérosols, ce qui lui permet de franchir facilement la barrière pulmonaire ; en injections intra-péritonéale, pleurale, rachidienne. On peut donc aussi l'utiliser localement dans une cavité opératoire auriculaire.
Le spectre d'activité de la colimycine, comme celui de la polymyxine B, se limite essentiellement aux bacilles Gram-négatif, donc champ d'action relativement étroit, mais l'effet est rapide et très bactéricide (R. MARTIN), tant sur le bacille pyocyanique que sur le staphylocoque et les mycoses, en particulier Candida : trois germes pathogènes qui sont précisément responsables de ces redoutables surinfections post-antibiothérapiques.

L'expérimentation montre que l'activité de la colimycine n'est en aucune manière liée à celle des antibiotiques à large spectre, du type streptomycine-néomycine, ou chloramphénicol-

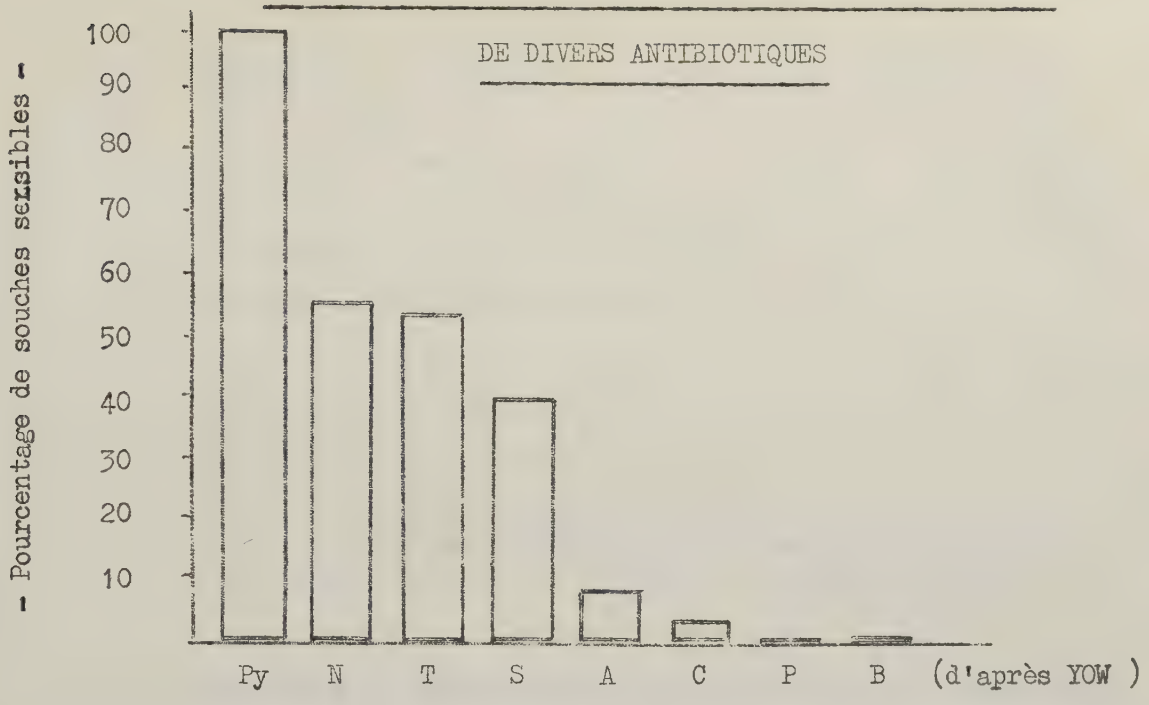
RESISTANCE DIRECTE AUX ANTIBIOTIQUES ISOLES

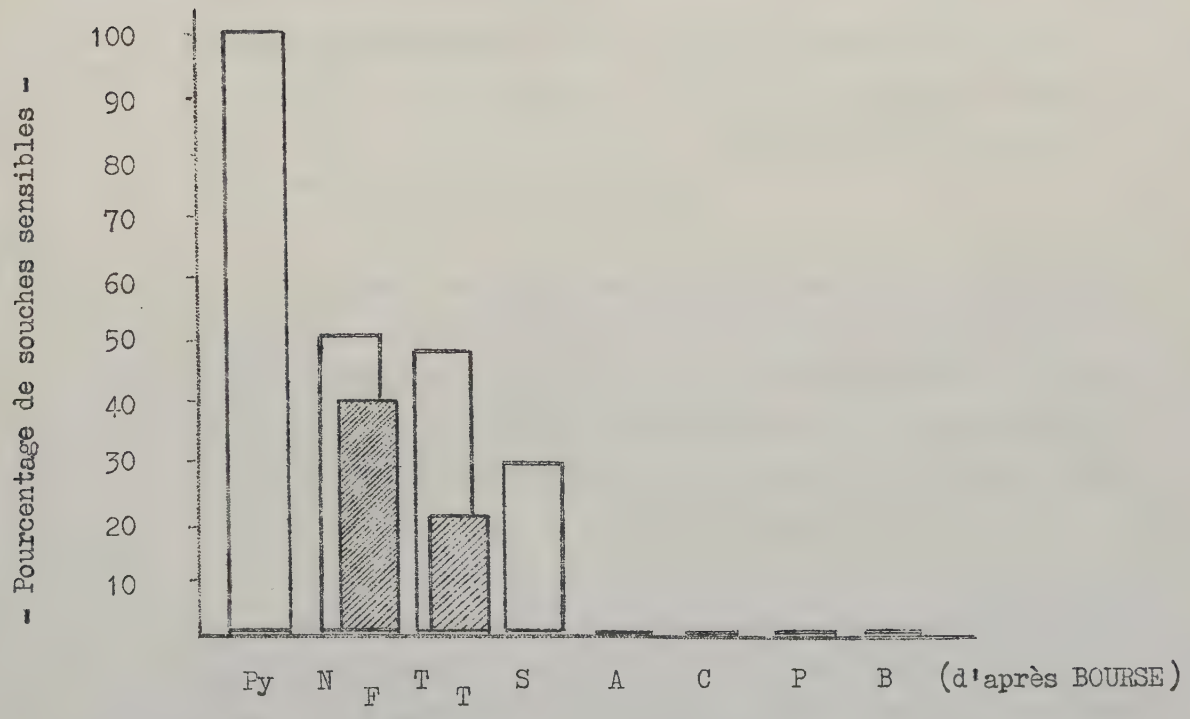


d'après B O U R S E

SENSIBILITE IN VITRO DE PSEUDOMONAS à 15,6 mcg/ml

DE DIVERS ANTIBIOTIQUES





Py : polymyxine - N : néomycine - F : framycétine - T : terramycine -

Tr : tétracycline - S : streptomycine - A : auréomycine -

C : chloramphénicol - P : pénicilline - B : bacitracine -

tétracycline ; de plus, on ne trouve pas de résistance croisée avec ces antibiotiques, leur association se montrant au contraire le plus souvent synergique. Par contre, la résistance croisée existe, entière, entre la colimycine et la polymyxine ; l'association de ces deux antibiotiques ne donne que des effets additifs, sans potentialisation.

Ces deux produits agissent d'ailleurs de la même façon bactériostatique à dose faible, bactéricide à dose forte.

L'effet bactéricide de ces polypeptidiques est presqu'immédiat et de ce fait voisin de l'action des antiseptiques.

Entre les deux antibiotiques anti-pyocyaniques, il existe par contre une différence capitale, concernant leur toxicité respective. La tolérance vis-à-vis de la colimycine est parfaite et totale, et aucun accident n'a encore été signalé, en particulier aucun retentissement rénal, hépatique, hématologique, aucune réaction allergique notable.

En dehors des infections gastro-intestinales, urinaires génito-urinaires et biliaires, la colimycine connaît, comme indications majeures, les infections rhino-pharyngées et otitiques, où on l'emploie souvent en association avec la pénicilline, et les méningites à pyocyaniques du nourrisson, dont JULIEN MARIE a décrit un cas guéri par la seule colimycine.

BOURDIAL et RICHARD ont traité par cet antibiotique quatre cas de périchondrites de l'oreille, dont trois chez l'adulte et un chez l'enfant. Il s'agissait chaque fois des suites d'une intervention chirurgicale, antroatticotomie pour otite chronique bilatérale suppurée dans un cas, révision d'une cavité d'évidement avec sténose du conduit dans deux autres cas.

Dans la première observation :

la polymyxine locale et générale ayant échouée, est remplacée par l'association terramycine-polymyxine, l'antibiogramme montrant une résistance totale aux autres antibiotiques, y compris la streptomycine que le malade recevait régulièrement trois fois par semaine, à la dose d'un gramme, pour adénopathie tuberculeuse. Echec encore de l'association polymyxine-terramycine-streptomycine pendant un mois ; on arrête alors tous les antibiotiques, sauf la streptomycine et la colimycine utilisées par voie générale : trois injections intra-musculaires quotidiennes de 1.000.000 U. ;
par voie locale : 1.000.000 U. diluées dans 50 cc de sérum physiologique, trois fois par jour.

Tandis que les signes anatomocliniques régressent, l'antibiogramme du pus auriculaire montre la disparition du pyocyanique remplacé par un staphylocoque blanc pathogène. La guérison est finalement obtenue.

Dans le second cas, le prélèvement ayant établi la présence du pyocyanique et faute de disposer de colimycine, on fait :

terramycine 1,50 g - polymyxine 4 comprimés - cortancyl 20 mg et polymyxine par voie buccale deux fois par jour. L'amélioration n'est pas évidente. On dispose alors de quelques flacons de colimycine qui permettent d'associer l'antibiotique à dose faible au traitement en vigueur, avec une stabilisation des lésions. Une nouvelle poussée un mois plus tard, commandant une nouvelle incision, est traitée par trois injections intra-musculaires quotidiennes de colimycine, 3.000.000 U. par jour pendant une huitaine de jours, avec régression des lésions.

Dans le troisième cas adulte, le pus de l'abcès était positif pour le pyocyanique ; on utilise d'emblée un traitement de colimycine par voie locale et générale, 3.000.000 U. par jour avec régression totale des lésions et négativation du prélèvement en quelques jours.

Le quatrième cas de BOURDIAL et RICHARD nous intéressera davantage, puisqu'il concerne un enfant de huit ans, ayant subi une atticotomie banale pour otite chronique purulente qui si elle ne présenta pas de périchondrite, se compliqua d'une suppuration post-opératoire anormalement prolongée : le prélèvement révèla la présence de pyocyanique.

La colimycine fut alors utilisée par voie générale et locale.

Après quinze jours de traitement, le pyocyanique est toujours présent, mais non plus pur, mais associé à de nombreuses colonies de staphylocoques pathogènes. Après antibiogramme, la rovamycine a été associée à la colimycine, la négativation totale du prélèvement fut obtenue en deux jours, avec assèchement complet de la cavité opératoire.

La colimycine a donc pu là encore stabiliser des lésions infectieuses auriculaires évoluant depuis plusieurs semaines malgré les autres antibiotiques. Utilisée d'emblée et à doses fortes, elle peut entraîner une guérison rapide et complète. Les observations prouvent la nécessité d'associer la voie générale et la voie **locale**. Par voie générale, des doses importantes et fractionnées, de l'ordre de 50.000 U/kg/jour, en trois injections, puisque le produit s'élimine rapidement ; Par voie locale, l'antibiotique étant très fortement dilué, 50 cc de sérum au moins pour 1.000.000 d'unités, (faute de quoi on risque de provoquer une irritation des cavités opératoires et un écoulement sanglant).

" Nous avons eu l'impression que la colimycine en application locale avait une efficacité ahurissante " a déclaré récemment OMBREDANNE, qui dans certains cas l'a employée seule, dans d'autres cas à la fois par voie locale et par voie parentérale ce qui en complète l'action.

On peut donc conclure avec G. BERTIER que la colimycine est aussi active que la polymyxine, mais n'en a pas les inconvénients ;
qu'elle présente un spectre d'action parfaitement défini, centré sur les bacilles Gram-négatif ;
que son activité est six fois plus importante que celle des antibiotiques courants, avec en plus un effet anti-fongique important.
L'association intra- musculaire et locale se révèle dans les otites à pyocyaniques, d'une efficacité remarquable.

o

Nous pensons avoir ainsi montré :

qu'en O.R.L. infantile, les infections à pyocyaniques semblent se multiplier ;
qu'elles paraissent en relation avec un traitement antibiotique antérieur, peut-être insuffisant en intensité et en durée, traitement auquel les pyocyaniques sont d'emblée résistants, et qui favorise ce type de surinfection par le bouleversement de la flore microbienne normale ;

- qu'une fois établie, par l'examen et la culture du prélèvement la nature du germe pathogène, en l'espèce le bacille pyocyanique, et une fois pratiqué l'antibiogramme, un traitement efficace peut être entrepris contre l'infection à pyocyanique ;

- que l'introduction dans ce traitement, de la polymyxine B d'une part, de la colimycine, d'autre part, a transformé le pronostic des infections otitiques et de leurs complications lorsque celles-ci relèvent du pyocyanique.

La flore microbienne pathogène est, du fait même de l'antibiothérapie, en perpétuel remaniement ; il faut donc que parallèlement, la lutte bactériostatique et bactéricide s'adapte aux conditions toujours renouvelées. Ce qui justifie la recherche et la mise au point de nouveaux antibiotiques vis-à-vis desquels les germes ne sont pas encore résistants.
Mais une telle lutte suppose un maniement habile des armes dont nous disposons : isolement et identification du germe pathogène responsable, établissement de ses résistances et de ses sensibilités vis-à-vis des divers antibiotiques à lui opposer, choix des doses, des durées de traitement, des voies d'introduction les mieux appropriées à une action rapide et totale.

- I V -

C O N C L U S I O N S

I - L'antibiothérapie, qui a radicalement transformé le pronostic des états infectieux, a également bouleversé la flore pathogène qui en est responsable. Ainsi sont apparus ce que l'on a appelé "les accidents microbiens de l'antibiothérapie", dont la connaissance même fournit les moyens de prévention et de traitement.

II - Ces accidents microbiens compliquant un traitement antibiotique, une intervention chirurgicale, s'expliquent en effet par :

- une posologie souvent insuffisante, une administration trop tardive et trop brève, ce qui favorise l'éclosion de la résistance de certaines souches ;
- un terrain fragilisé, par la maladie causale, par le jeune âge ;
- la destruction de la flore normale, voire aussi de la flore pathogène qu'on voulait bien supprimer, mais ce qui laisse le champ libre à la multiplication des seules souches résistantes et à l'apparition de variétés virulentes nouvelles, en particulier staphylocoques, entérocoques, levures et, enfin, bacille pyocyanique.

III - On est en effet surpris de constater la multiplication actuelle des infections otitiques à pyocyanique. Dans la plupart des cas il s'agit de surinfections apparues à la suite de traitements antibiotiques inefficaces d'emblée, ou ayant permis des reprises évolutives.

IV - Devant ces otites à pyocyaniques, nous ne sommes pas désarmés :

préventivement, le traitement antibiotique précoce, intensif, prolongé, sera conduit sous le contrôle bactériologique : culture du pus prélevé, isolement et identification du germe responsable, établissement de son antibiogramme, d'où choix raisonné de l'antibiotique ;

curativement, une fois établie l'infection à pyocyanique, résistante à la plupart des antibiotiques fungiques, on saura utiliser avec une posologie appropriée, des voies d'introduction locales et générales :

la polymyxine B,

la colimycine,

dont les résultats dans les infections auriculaires à pyocyanique sont d'autant plus spectaculaires qu'ils succèdent à une longue suite d'échecs des autres antibiotiques.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. AUBRY

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BEERENS
LAINE
DELABSTSHEER
ARNOTT

Traitement d'une méningite à pyocyanique rebelle aux antibiotiques fungiques. Guérison par l'association polymyxino-suldamathiazol intra-rachidiens.
Semaine des Hôp. Paris XXXII page 2515 1956.

G. BERTIER

Antibiothérapie dans les otites de l'enfance et leurs complications méningées en fonction des modifications actuelles de la flore microbienne in 8° 1961.

A. BERTOYE
A. COURTIEN

Traitement des infections provoquées par le pyocyanique avec les bactériophages adaptés par sélection.
Journ. Med. Lyon XLI pages 739 - 751 5/6/60.

G. BOUDIN
J. BARBIZET
C. GUERRIN

Les méningites d'inoculation à bacilles pyocyaniques.
Semaine des Hôp. de Paris XXXI pages 26 - 33 1955.

J. BOURDIAL
J. RICHARD

L'action de la colimycine dans la périchondrite auriculaire provoquée par B. pyocyanique.
Annales Otolaryng. LXXVII pages 492 - 496 juin 1960.

R. BOURSE

Bacille pyocyanique et antibiotiques. Etude bactériologique et comportement de 46 souches de pseudomonas vis-à-vis de différents agents antibactériens. Thèse de Toulouse 1956 132 pp.

J. CAUSSE — Nouvel aspect de l'O.R.L. à la lumière des thérapeutiques usuelles. Gaz. Med. Fr. LXVI pages 1861-1867 10 dec. 59.

L. CORRE — Infections à pyocyanique. Polymyxines ou aerosporines. Prat. Med. Chir. I p. 538 VII p.908.

A.C. DERKS — La prévention bactériologique des rechutes et complications après une première otite moyenne de l'enfant. Pract. O.R.L. Bâle XXII pages 131-143 mars 1960.

H. DOUHA — Les infections à b. pyocyanique, complications des antibiotiques. Etude de onze cas chez l'enfant. Acta Paed. belges X p. 12-30 1956.

L. GAILLARD
D. DELPHIN
P. CORNU — Valeur de la colimycine dans le traitement de diverses infections à Pseudomonas aeruginosa. Pédiatrie XIV pages 541-542 1959.

J.L. GOLDMAN
H. ROSENWASSER — Current conceps of the management of otitic infections. Journ. Am. Med. Assoc. CLXXI p. 509-512 3/10/59.

R. GRAHL-MADSEN — Méningite à B. pyocyanique, traitement par la polymyxine B. Nordisk Med. LXII pages 1222-1224 13 août 1959.

H. HARA — Otogenic méningitis in infancy and childhood in the antibiotic era. Observations on 38 children. Arch. Otolaryng. LXX pages 315-320 sept. 1959.

M. JANBON
P. PASSOUANT
L. BERTRAND — Deux cas de méningite à bacille pyocyanique. Efficacité de la polymyxine B. Montpellier Med. XLIV p. 75. 1953.

J. SALVAING
J. ROUX
GROS
J.P. TEMPLE
Méningites post-opératoires à bacilles pyocyaniques. Essai de traitement par la polymyxine B. ibid. page 73.

JAWETEZ
Infections à pseudomonas æruginosa traitées par la polymyxine.
Arch. Int. Med. LXXXIX pages 90-98 janv. 1952.

R.F. JONES
Case of pseudomonas pyocyaneus meningitis of otitic origin treated with polymyxin.
J. Laryngol. LXIX pages 567-572 août 1955.

V. DE LAVERGE
HENLEUY
TRIDON
Méningite d'inoculation à bacille pyocyanique Guérison par polymyxine B.
Presse Med. LXIV page 756 1956.

J. LEMOYNE
P. FLEURY
Otite chronique à pseudomonas æruginosa (b. pyocyanique) Ann. Laryng. LXXVI p. 473-478 1959.

J. LUSTIG
Le syndrome sinusien, Maloine ed. Paris 1959 250 p.

R. MASPETIOL
SEMETTE
Un nouvel antibiotique en O.R.L. : la soframycine. Presse Med. LXII p. 1001 26 juin 1954.

MAYOUX
LESNE
Les otites à pyocyaniques.
Bull. Soc. O.R.L. Lyon p. 134 mai 1951.

MAYOUX
REBATTU
Variations de la flore microbienne des otites
Journ. Fr. O.R.L. page 570 sept. 1954.

S.V. MIKHAILOVSKII
Aspects négatifs de l'antibiothérapie en O.R.L.
Vestn. Otorinol. XXI p. 3-11 août 1959.

L. MOLLARET
Y. WARLUZEL
Echec des antibiotiques in vitro, action nette des sulfamides sur le bacille pyocyanique.
Bull. Acad. Med. 15 juin 1954.

F. PIAGET — Oto-mastoïdite à pyocyanique. Ann. Laryng. LXXVII p. 957 20 juin 1960.

B.J. POIRIER DU CLISSON — Des renseignements fournis par le prélèvement de pus d'oreille dans 27 cas d'otite du jeune enfant. Thèse de Paris 1951.

M. PORTMANN — Danger de l'infection à pyocyanique dans la chirurgie stapédienne. Rev. Laryng. LXXXII pages 480-489 juillet août 1961.

M. PUISSANT — Les accidents des antibiotiques 8°.

RAYBAUD
Mme ANDRE
ANDRE — Les méningites à bacille pyocyanique. Provence Med. page 187 oct. 1956.

G. ROMAGNY
A. FREDERICH
J. DUMONT — A propos des germes actuellement rencontrés dans les oto-antrites du nourrisson. Lyon Med. n° 2 pages 481-486 28 juin 1953.

SAINT-MARTIN — Guérison rapide d'une infection de l'oreille à pyocyanique par la streptomycine. Bull. Union Med. Canada juillet 1949.

H.J. SHAW — Bilateral subacute otitis media, with labyrinthitis and total loss of usable hearing resistance to antibiotics. Journ. Laryng. LXXIV pages 255-259 avril 1960.

N. USOLTSEV — Problèmes spécifiques dans le diagnostic des complications intra-crâniennes otogènes au cours de l'antibiothérapie. Vestn. otorinolaring. XXI pages 12-17 août 1959.

TABLE DES MATIERES

Pages

I - INTRODUCTION 1

II - LES BASES ACTUELLES DE L'ANTIBIOTHERAPIE DES OTITES DE L'ENFANCE 7

III - LES ACCIDENTS MICROBIENS DE L'ANTIBIOTHERAPIE.... 14

a - Généralités 14

b - Infection à b. pyocyanique 16

1 - bactériologie 16

2 - Clinique 18

3 - Thérapeutique 22

IV - CONCLUSIONS 33

V - BIBLIOGRAPHIE 36

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90